



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 62 833 A 1**

⑤ Int. Cl.⁷:
B 01 D 57/02
G 01 N 27/447

⑳ Aktenzeichen: 100 62 833.8
㉑ Anmeldetag: 17. 12. 2000
㉒ Offenlegungstag: 20. 6. 2002

DE 100 62 833 A 1

⑦① **Anmelder:**

Rühl, Karl, Dipl.-Chem. Dr., 61231 Bad Nauheim,
DE; Wilhelm, Gerhard, Dr., 68526 Ladenburg, DE

⑦② **Erfinder:**

Wilhelm, Thomas, 68526 Ladenburg, DE; Rühl, Karl,
Dipl.-Chem. Dr., 61231 Bad Nauheim, DE; Wilhelm,
Gerhard, Dr., 68526 Ladenburg, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤④ **Säulenchromatographisches Verfahren und Vorrichtung zu seiner Durchführung**

⑤⑦ Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Trennung von Substanzgemischen mittels einer festen oder gelartigen, stationären und einer mobilen Phase in einer Säule, wobei an die Säule ein magnetisches oder elektrisches Feld angelegt wird, dessen Kraftwirkung nicht parallel zur Strömungsrichtung der mobilen Phase gerichtet ist, die Substanzgemische und gegebenenfalls die Elutionsmittel an einem Ende der Säule aufgebracht werden und unter Einwirkung einer oder mehrerer Kräfte, die parallel zur Säulenachse wirken und dem angelegten magnetischen oder elektrischen Feld durch die stationäre Phase transportiert werden, und die einzelnen Fraktionen an unterschiedlichen Stellen der Säule austreten und dort jeweils separat aufgenommen werden.

DE 100 62 833 A 1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein chromatographisches Verfahren mit einer festen stationären und einer mobilen Phase zum Trennen von Substanzgemischen. Entsprechende Verfahren, wie z. B. die Papier-, Dünnschicht-, Säulen- oder Hochdruck-Gel-Chromatographie sind insbesondere zur analytischen Trennung von Verbindungen aus Substanzgemischen bekannt, werden aber auch zur präparativen Trennung von solchen Verbindungen eingesetzt, die anderen physikalischen Trennverfahren nur sehr schwer zugänglich sind.

[0002] Für präparative Trennungen bevorzugt ist die Säulenchromatographie, bei der die stationäre Phase in bevorzugt senkrecht stehende Säulen eingefüllt ist und von der flüssigen oder gasförmigen Phase unter Einwirkung der Schwerkraft, aber auch unter Druck durchströmt wird.

[0003] Derartige Trennungen sind insbesondere im pharmazeutischen Bereich oder zur Reindarstellung von Naturstoffen von Bedeutung (vergl. GIT Fachz. Lab. 12/89, 1247-1251).

[0004] Ein Nachteil aller dieser Verfahren ist es, daß die Trennung eines vorgegebenen Stoffgemisches diskontinuierlich erfolgt; d. h., das Substanzgemisch wird am Anfang der Säule auf die stationäre Phase aufgegeben, mit der mobilen Phase transportiert und am Ende der Säule nacheinander, entsprechend der Wanderungsgeschwindigkeit in dem System der stationären und mobilen Phase isoliert und somit getrennt. Die vorgegebene Säule ist erst nach vollständiger Reinigung der stationären Phase wieder für einen Trennprozeß verwendbar.

[0005] Außerdem ist bei diesem wie auch bei allen anderen chromatographischen Verfahren außer dem zu trennenden Stoffgemisch stets ein reines Elutionsmittel notwendig.

[0006] Es ist daher Aufgabe der Erfindung, ein präparativ anwendbares Verfahren zur Trennung von Substanzgemischen bereitzustellen, das einerseits die Vorteile der bekannten Säulenchromatographie-Techniken bietet, das aber andererseits mit hoher Durchsatzleistung kontinuierlich durchgeführt werden kann und das es erlaubt, Trennungen von Lösungen durchzuführen, ohne daß ein reines Elutionsmittel verwendet werden muß.

[0007] Die Lösung der Aufgabe erfolgt durch ein Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 6, sowie durch Vorrichtungen zur Durchführung des Verfahrens gemäß der Ansprüche 7 bis 14.

[0008] Aus einer älteren Anmeldung der Anmelder (deutsches Aktenzeichen 100 61 393.4) sind ein Verfahren und eine Vorrichtung bekannt zur Trennung von Substanzgemischen mittels einer festen oder gelartigen, stationären und einer mobilen Phase in einer Säule, wobei die Säule um ihre Längsachse rotiert, die Substanzgemische und die mobile Phase gemeinsam an einem Ende in einem ringförmigen Bereich zwischen dem Rotationsmittelpunkt und dem äußeren Rand der Säule aufgebracht werden, unter Einwirkung einer oder mehrerer Kräfte, die parallel zur Säulenachse wirken und der Zentrifugalkraft durch die stationäre Phase transportiert werden und die einzelnen Fraktionen der Substanzgemische an unterschiedlichen Stellen der Säule austreten und jeweils separat aufgenommen werden.

[0009] Es wurde gefunden, daß Substanzgemische die zumindest eine Komponente enthalten, die ferromagnetisch ist oder eine Ladung trägt, auch effizient und kontinuierlich mit Hilfe der Säulenchromatographie trennen lassen, wenn an die Trennsäule während des Chromatographievorganges ein magnetisches oder elektrisches Feld angelegt wird, dessen Kraftwirkung nicht parallel zur Strömungsrichtung der mobilen Phase gerichtet ist, die Substanzgemische und gegebe-

nenfalls die Elutionsmittel an einem Ende der Säule aufgebracht werden und unter Einwirkung einer oder mehrerer Kräfte, die parallel zur Säulenachse wirken und dem angelegten magnetischen oder elektrischen Feld durch die stationäre Phase transportiert werden, und die einzelnen Fraktionen an unterschiedlichen Stellen der Säule austreten und dort jeweils separat aufgenommen werden.

[0010] Wie bei der zuvor beschriebenen Chromatographie in der rotierenden Säule wirken auf die zu trennenden Substanzen und auf die mobile Phase verschiedene Kräfte, die die Wanderungsgeschwindigkeit und die Wanderungsrichtung beeinflussen: Die Schwerkraft bzw. ein aufgebrachter Druck bewirken einen Transport der Substanzen in Strömungsrichtung der mobilen Phase, bevorzugt von oben nach unten und das magnetische oder elektrische Feld bewirken eine Wanderung der Substanzen in Richtung der Kraftwirkung des Feldes, die nicht parallel zur Strömungsrichtung der mobilen Phase gerichtet ist.

[0011] Damit wird auch mit diesem Verfahren das Volumen der Säule für die chromatographische Trennung ausgenutzt. Die Trennung erfolgt dreidimensional.

[0012] Trennungen von Ladung tragenden Substanzgemischen mit Hilfe eines elektrischen Feldes sind unter dem Begriff Elektrophorese bekannt. So beschreiben eine Anzahl von Schriften, wie z. B. die US Patente 3 989 613, 4 061 560, 4 259 079, 4 310 408, 4 465 582, 4 642 169, 5 082 541, 5 275 706, 5 439 571 oder 5 972 190 elektrophoretische Trennungen von Molekülen und entsprechende Apparaturen hierzu, die auch eine kontinuierliche Trennung erlauben.

[0013] Alle basieren auf dem Prinzip, daß eine Kammer, an der ein elektrisches Feld angelegt ist, von einer Pufferlösung und einem zu trennenden Substanzgemisch durchströmt werden, wobei durch das elektrische Feld die einzelnen Komponenten der Substanzgemische unterschiedlich abgelenkt werden und dadurch an unterschiedlichen Stellen aus der Elektrophoresekammer austreten und separat aufgefangen werden. Die Vielzahl der Patente zeigt, daß dieses Verfahren mit Problemen behaftet ist, die noch keineswegs gelöst sind, obwohl, wie z. B. in US-A 5 972 190 offenbart, sehr aufwendige Apparaturen eingesetzt werden.

[0014] Die Probleme entstehen dadurch, daß während der Elektrophorese thermische Energie entsteht, die zur Aufheizung der eingesetzten Lösungen und damit zu unerwünschten Mikroturbulenzen und Konvektionsströmen führen. Dadurch sinken die Trennschärfen und das Trennverfahren wird schwer beherrschbar.

[0015] Überraschenderweise werden diese unerwünschten Störungen ohne großen apparativen Aufwand wesentlich reduziert, wenn die Trennungen so erfolgen, daß eine mit einer festen oder gelartigen stationären Phase beschickte Säule mit einer mobilen Phase durchströmt wird und an diese Säule ein magnetisches oder elektrisches Feld angelegt wird, dessen Kraftwirkung nicht parallel zur Strömungsrichtung der mobilen Phase gerichtet ist, wobei die Substanzgemische und gegebenenfalls die Elutionsmittel an einem Ende der Säule aufgebracht werden und unter Einwirkung einer oder mehrerer Kräfte, die parallel zur Säulenachse wirken und dem angelegten magnetischen oder elektrischen Feld durch die stationäre Phase transportiert werden, und die einzelnen Fraktionen an unterschiedlichen Stellen der Säule austreten und dort jeweils separat aufgenommen werden.

[0016] Durch Überlagerung der Adsorptionseffekte an der stationären Phase mit der Wanderung im magnetischen oder elektrischen Feld entsteht darüber hinaus ein weiterer positiver Effekt: Je länger die Retention an der stationären Phase erfolgt, desto länger ist die Einwirkung des magnetischen

oder elektrischen Feldes und desto größer ist die Ablenkung aus der Strömungsrichtung der mobilen Phase. Dies erlaubt es, durch Auswahl eines auf die Einzelkomponenten eines Substanzgemisches stark unterschiedlich retendierenden Systems aus stationärer und mobiler Phase durch Anlegung eines Feldes genau diesen Trenneffekt noch weiter zu verstärken und damit die Trennschärfe zu erhöhen. Es erlaubt aber auch, die angelegte Spannung um etwa eine Zehnerpotenz gegenüber den bekannten Verfahren zu reduzieren und damit die unerwünschte Bildung thermischer Energie zu vermindern.

[0017] Das Verfahren eignet sich insbesondere zur Trennung von biologischen Materialien wie z. B. Aminosäuren, Peptiden, Eiweißstoffen, Nucleinsäuren oder Nucleoproteinen.

[0018] Bei gegebener Säule und magnetischem oder elektrischem Feld sind sowohl die Wanderungsgeschwindigkeit als auch der Wanderungswinkel unterschiedlicher Substanzen in der stationären Phase unterschiedlich, so daß verschiedene Substanzen an unterschiedliche Stellen der Randzone einer erfindungsgemäßen Säule gelangen. Sorgt man dafür, daß diese Substanzen, bzw. Substanzlösungen an diesen unterschiedlichen Stellen aus der Säule austreten können und jeweils separat aufgenommen werden, so hat man die Möglichkeit, dadurch zu einer Auftrennung der Substanzgemische und zur Reingewinnung der einzelnen Komponenten zu gelangen. Eine derartige Vorgehensweise hat den Vorteil, daß sie kontinuierlich durchgeführt werden kann, d. h., ein bestimmtes Substanzgemisch kann kontinuierlich zusammen mit der mobilen Phase auf eine entsprechende Säule aufgebracht und eluiert werden. An den entsprechenden, für ein gegebenes System aus Säule, stationärer und mobiler Phase und magnetischem oder elektrischem Feld für jede Substanz spezifischen Stellen kommen diese Substanzen kontinuierlich an der Wand oder dem Boden der Säule an und können, sofern sie dort aus der Säule austreten können und abgenommen werden, kontinuierlich als Einzelsubstanzen erhalten werden.

[0019] Die zu trennenden Substanzgemische sind Flüssigkeiten, Lösungen oder kolloidale Lösungen von Flüssigkeiten und/oder Feststoffen in einem geeigneten Lösemittel, wobei das Lösemittel so gewählt wird, daß z. B. im Falle der Verwendung eines elektrischen Feldes mindestens eine Substanz eine Ladung aufbauen kann. In der Regel sind dies stark polare Lösemittel oder Wasser bzw. Pufferlösungen. Diese Lösemittel sind in der Regel auch die Elutionsmittel.

[0020] Eventuell zusätzlich verwendete Elutionsmittel können flüssig als auch gasförmig sein. Die Summe der Lösemittel und der evtl. zusätzlich verwendeten Pufferlösungen und Elutionsmittel stellt die mobile Phase dar.

[0021] Allerdings ist eine Verwendung eines separaten Elutionsmittels nicht notwendig: Aufzutrennende oder zu reinigende Lösungen können ohne weiteres Elutionsmittel kontinuierlich im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden, wobei das Lösemittel gleichzeitig die mobile Phase darstellt. An verschiedenen Stellen des Bodens oder der Wand der Säule werden dann einzelne Fraktionen abgenommen, die die einzelnen Komponenten im Lösemittel gelöst enthalten, aber auch eine Fraktion des von den ursprünglichen Komponenten abgetrennten Lösemittels.

[0022] Das erfindungsgemäße Verfahren besteht demnach in einem Verfahren zur Trennung von Substanzgemischen mittels einer festen oder gelartigen, stationären und einer mobilen Phase in einer Säule, dadurch gekennzeichnet, daß an die Säule ein magnetisches oder elektrisches Feld angelegt wird, dessen Kraftwirkung nicht parallel zur Strömungsrichtung der mobilen Phase gerichtet ist, die Substanzgemische und gegebenenfalls die Elutionsmittel an ei-

nem Ende der Säule aufgebracht werden und unter Einwirkung einer oder mehrerer Kräfte, die parallel zur Säulenachse wirken und dem angelegten magnetischen oder elektrischen Feld durch die stationäre Phase transportiert werden, und die einzelnen Fraktionen an unterschiedlichen Stellen der Säule austreten und dort jeweils separat aufgenommen werden.

[0023] Das magnetische bzw. elektrische Feld bestimmt dabei den, bei den verschiedenen Substanzen zwar unterschiedlichen, aber dennoch durch unterschiedliche Feldeinwirkung beeinflussbaren Wanderungswinkel der Substanzen innerhalb der Säule. So wird man im allgemeinen bei senkrecht stehender Säule, und geringen Feldstärken nur relativ geringe Abweichungen von der Vertikalen erzielen, während bei Steigerung der Feldstärken der Wanderungswinkel mehr in Richtung der Horizontalen verschoben wird. Als Feldstärken werden solche gewählt, wie sie aus dem Stand der Technik bekannt sind.

[0024] Die Variabilität der Feldstärke ermöglicht es, auch eine vorgegebene Säule mit bestimmten Austrittsöffnungen, die für die Trennung eines bestimmten Stoffgemisches optimiert ist, durch Änderung der angelegten Spannung für andere Stoffgemische nutzbar zu machen.

[0025] Eine weitere Möglichkeit hierzu ist eine Änderung der stationären Phase. Als stationäre Phase können alle inerten Feststoffe eingesetzt werden. Bevorzugt werden leicht polare Substanzen verwendet, wie sie auch in der Säulenchromatographie üblich sind. Gängige Beispiele hierfür sind Siliciumdioxid, Titandioxid, Aluminiumoxid, Silikate, Zeolithe, Polyamid oder Cellulose, unmodifizierte oder mit funktionellen Gruppen modifizierte pulverförmige oder gelartige Polymere wie Stärke-, Agar- oder Polyacrylamidgele. Einsetzbar sind aber auch hydrophobe, reverse Phasen, in der Regel Kieselgele, deren Oberflächen-SiOH-Gruppen durch Umsetzung mit Dialkyldichlorsilanen modifiziert sind.

[0026] Die stationäre Phase in der Säule muß nicht kontinuierlich gleich sein. Sie kann auch, längs und/oder quer zur Laufrichtung der mobilen Phase Gradienten enthalten, so z. B. pH-Gradienten oder Korngrößen- oder Gittermaschen-Gradienten und insbesondere Vernetzungsgradienten der polymeren Phase beim Einsatz von Gelen. Die Änderung dieser Größen kann dabei sowohl kontinuierlich als auch diskontinuierlich sein. Demnach kann die stationäre Phase auch aus verschiedenen Sorptionsmitteln bestehen, die entweder miteinander gemischt sind oder in verschiedenen Schichten, Ringen oder Segmenten getrennt vorliegen.

[0027] Bevorzugt ist die Korngröße der in der stationären Phase eingesetzten Stoffe geringfügig größer als die Austrittsöffnungen in der Wand und im Boden der Säule.

[0028] Als mobile Phasen können nur solche eingesetzt werden, in denen die einzelnen Substanzen löslich sind.

[0029] Bezüglich der mobilen Phasen muß gewährleistet sein, daß durch die Wechselwirkung von Substanzgemisch, mobiler und stationärer Phase einerseits eine Auftrennung des Stoffgemisches erfolgt und andererseits in diesem System die Substanzen in der stationären Phase wandern. Die optimale Auswahl des entsprechenden Systems wird daher zweckmäßigerweise in zweidimensionalen Vorversuchen ermittelt, wobei mobile Phasen verwendet werden, in denen sich alle Komponenten des zu trennenden Substanzgemisches lösen und in denen im Falle der Verwendung eines elektrischen Feldes mindestens eine Substanz eine Ladung aufbauen kann. In der Regel sind dies stark polare Lösemittel oder Wasser bzw. Pufferlösungen.

[0030] Der Auftragsbereich des zu trennenden Substanzgemisches ist an dem Ende der Säule, das dem Anfang der Fließstrecke entspricht, in der Regel am oberen Ende der

Säule in einem Bereich zwischen den beiden an die Säule angelegten Polen, der sowohl eine Wanderung in Richtung des positiven als auch des negativen Pols erlaubt.

[0031] In der Regel ist es ausreichend, wenn das Elutionsmittel und gegebenenfalls die Pufferlösung im gleichen Bereich aufgetragen werden, wie das zu trennende Substanzgemisch. Es ist aber auch möglich, Elutionsmittel und Pufferlösung auch zusätzlich an anderen Punkten oder gar über den gesamten Querschnitt der gefüllten Säule aufzubringen. Dies bietet auch die Möglichkeit, über den Querschnitt der Säule verteilt in verschiedenen Abständen zum Auftragsbereich des Substanzgemisches unterschiedliche Elutionsmittel einzusetzen und dadurch einen weiteren Gradienten in das System aus stationärer und mobiler Phase einzuführen.

[0032] Die Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens besteht aus einer mit einem Sorptionsmittel gefüllten Säule, die an einem Ende eine Auftragsvorrichtung für das zu trennende Stoffgemisch und gegebenenfalls die mobile Phase und am anderen Ende, an der äußeren Wand in unterschiedlicher Höhe sowie gegebenenfalls im Bereich der Mittelachse Öffnungen hat, durch die die einzelnen Fraktionen des Stoffgemisches und die mobile Phase austreten können, sowie aus Vorrichtungen, mit denen die einzelnen Fraktionen jeweils separat abgenommen werden können und daß an der Säule Pole angebracht sind, mit denen sich ein magnetisches oder elektrisches Feld erzeugt wird, dessen Kraftwirkung nicht parallel zur Strömungsrichtung der mobilen Phase gerichtet ist, wobei die bevorzugte Kraftwirkung im rechten Winkel (quer) zur Strömungsrichtung der mobilen Phase gerichtet ist.

[0033] Der Querschnitt der Säule kann rund sein, wobei bevorzugt einer der Pole in der Mittelachse der Säule angebracht ist. Bei dieser Ausführung der Säule ist die Auftragsvorrichtung für das zu trennende Stoffgemisch punktförmig oder ringförmig ausgebildet.

[0034] Der bevorzugte Querschnitt der Säule ist quadratisch oder rechteckig. Dabei ist die Auftragsvorrichtung punktförmig oder quer zum angelegten magnetischen oder elektrischen Feld streifenförmig ausgebildet.

[0035] Die Säule kann durch Einsatz unterschiedlicher Sorptionsmittel gezielte Gradienten enthalten. Dabei können die Sorptionsmittel mit unterschiedlichen Gradienten in einzelnen Bereichen der Säule sowohl quer als auch längs zur Fließrichtung der mobilen Phase in Schichten vorliegen.

[0036] Die Ausbildung der Pole für das angelegte magnetische oder elektrische Feld erfolgt in an sich aus dem Stand der Technik bekannter Weise.

[0037] Desgleichen kann auch das Aufbringen der Substanzgemische sowie die Abtrennung und separate Aufnahme der einzelnen Fraktionen in der Art erfolgen, wie sie aus dem zitierten Stand der Technik bekannt ist.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Trennung von Substanzgemischen mittels einer festen oder gelartigen, stationären und einer mobilen Phase in einer Säule, dadurch gekennzeichnet, daß an die Säule ein magnetisches oder elektrisches Feld angelegt wird, dessen Kraftwirkung nicht parallel zur Strömungsrichtung der mobilen Phase gerichtet ist, die Substanzgemische und gegebenenfalls die Elutionsmittel an einem Ende der Säule aufgebracht werden und unter Einwirkung einer oder mehrerer Kräfte, die parallel zur Säulenachse wirken und dem angelegten magnetischen oder elektrischen Feld durch die stationäre Phase transportiert werden, und die einzelnen Fraktionen an unterschiedlichen Stellen der Säule austreten und dort jeweils separat aufgenom-

men werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es kontinuierlich erfolgt.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Elutionsmittel flüssig oder gasförmig sind.

4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß eine der Kräfte, die parallel zur Säulenachse auf die mobile Phase wirken, die Schwerkraft ist.

5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß eine der Kräfte, die parallel zur Säulenachse auf die mobile Phase wirken, ein Druck auf die mobile Phase ist.

6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1, bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Substanzgemisch eine Lösung ist, die kontinuierlich aufgebracht wird, wobei das Lösemittel dieser Lösung die mobile Phase darstellt.

7. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1 bis 6, gekennzeichnet durch eine mit einem Sorptionsmittel gefüllten Säule, die an einem Ende eine Auftragsvorrichtung für das zu trennende Stoffgemisch und gegebenenfalls die mobile Phase und am anderen Ende, an der äußeren Wand in unterschiedlicher Höhe sowie gegebenenfalls im Bereich der Mittelachse Öffnungen hat, durch die die einzelnen Fraktionen des Stoffgemisches und die mobile Phase austreten können, sowie Vorrichtungen, mit denen die einzelnen Fraktionen jeweils separat abgenommen werden können und daß an der Säule Pole angebracht sind, mit denen sich ein magnetisches oder elektrisches Feld erzeugt wird, dessen Kraftwirkung nicht parallel zur Strömungsrichtung der mobilen Phase gerichtet ist.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das magnetische oder elektrische Feld so ausgerichtet sind, daß seine Kraftwirkung im rechten Winkel zur Strömungsrichtung der mobilen Phase gerichtet ist.

9. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Querschnitt der Säule quadratisch oder rechteckig ist.

10. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Querschnitt der Säule rund ist.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß einer der Pole in der Mittelachse der Säule angebracht ist.

12. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Auftragsvorrichtung punktförmig oder quer zum angelegten magnetischen oder elektrischen Feld streifenförmig ausgebildet ist.

13. Vorrichtung nach den Ansprüchen 10 und 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Auftragsvorrichtung punktförmig oder ringförmig ausgebildet ist.

14. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Sorptionsmittel Gradienten enthält.